

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

 RU2139707 Biblio 

SUPPOSITORY EXHIBITING ANTIFUNGAL EFFECT (VARIANTS)

Patent Number: RU2139707
Publication date: 1999-10-20
Inventor(s): SURKOVA L N; CHUEVA A K; NIKOLAENKO N S; SHMELEVA V N; ZOLOTAREVA Z A; EHL NATANOVA M I
Applicant(s):: OAO NIZHEGORODSKIY KHIM FARMAT
Requested Patent: RU2139707
Application Number: RU19960123879 19961224
Priority Number (s): RU19960123879 19961224
IPC Classification: A61K9/02
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

FIELD: pharmaceutical production. SUBSTANCE: suppository exhibiting an antifungal effect has nystatin and hydrophobic base and additionally - Vaseline oil, butylhydroxyanisole, butylhydroxy-toluene and food citric acid at the following ratio of components, g per a single suppository. Variant 1: nystatin 212 500-287' 500 IU; butylhydroxyanisole 0.000074-0.000076; butylhydroxytoluene 0.00014-0.00016; food citric acid 0.000074-0.000076; Vaseline oil 0.047-0.064 and hydrophobic base - the rest. Variant 2: nystatin 425 000-575 000 IU; butylhydroxyanisole 0.000074-0.000076; butylhydroxytoluene 0.00014-0.00016; Vaseline oil 0.094-0.128; food citric acid 0.000074-0.000076 and hydrophobic base - the rest. Suppository is prepared for rectal use (mass is 1.95-2.30 g) at nystatin activity 212 500-287 500 and 425 000-575 000 IU or for vaginal use (mass is 2.35-2.70 g) at nystatin activity 212 500-287 500 and 425 000-575 000 IU. Invention can be used for preparing rectal and vaginal suppositories for prophylaxis and treatment of patients with sicknesses caused by yeast-like fungi of genus Candida, in candidomycosis of intestine and vagina lower parts mucosa, colpitis and vulvovaginitis also. Suppository has an uniform distribution of active components, decreased decomposition of nystatin by oxygen (fitness period of rectal and vaginal suppositories is up to 2 years). EFFECT: improved quality, prolonged stability and biological activity. 4 cl, 3 tbl

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(19) RU (11) 2139707 (13) C1

(51) 6 A 61 K 9/02

12 NOV 1999

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
к патенту Российской Федерации

ВСЕРОССИЙСКАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

1

(21) 96123879/14

(22) 24.12.96

(24) 24.12.96

(46) 20.10.99 Бюл. № 29

(72) Николаенко Н.С., Эльнатанова М.И.,
Суркова Л.Н., Шмелева В.Н., Чуева А.К.,
Золотарева З.А.

(71) (73) ОАО Нижегородский химико-
фармацевтический завод
(56) SU 171096, 1963. GB 1212704, 1970.
GB 2163649, 1984. GB 2199495, 1988. US
4542020, 1985. FR 2447719, 1980. FR
2569107, 1986. DE 3529397, 1986. EP 005887,
1982.

(98) 603000, Нижний Новгород, ГСП-459,
ул. Салганская 7, ОАО "Нижфарм"
(54) СУППОЗИТОРИИ, ОБЛАДАЮЩИЕ
ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ
(ВАРИАНТЫ)

(57) Изобретение относится к фармацевтическому производству и может быть использовано при изготовлении ректальных и вагинальных суппозиториев для профилактики и лечения заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода Candida, для лечения кандидомикоза слизистых оболочек нижних отделов кишечника и влагалища, а также при кольпитах и вульвовагинитах. Сущность изобретения: суппозитории, обладающие противогрибковым действием, содержат нистатин и гидрофобную основу, при этом дополнительно

2

содержат вазелиновое масло, бутилоксианизол, бутилокситолуол и кислоту лимонную пищевую при следующем соотношении компонентов, г: на один суппозиторий: I вариант: нистатин - 212500-287500 ЕД, бутилоксианизол - 0,000074-0,000076, бутилокситолуол - 0,00014-0,00016, кислота лимонная пищевая - 0,000074-0,000076, масло вазелиновое - 0,047-0,064, гидрофобная основа - остальное; II вариант: нистатин - 425000-575000 ЕД, бутилоксианизол - 0,000074-0,000076, бутилокситолуол - 0,00014-0,00016, вазелиновое масло - 0,094-0,128, кислота лимонная пищевая - 0,000074-0,000076, гидрофобная основа - остальное. При этом суппозитории выполнены в виде ректальных - массой 1,95-2,30 г с активностью нистатина 212500-287500 ЕД и 425000-575000 ЕД или вагинальных - массой 2,35-2,70 г с активностью нистатина 212500-287500 ЕД и 425000-575000 ЕД. Технический результат заключается в повышении их качества и терапевтического эффекта за счет повышения равномерности распределения активных компонентов в суппозитории и снижения разрушения нистатина кислородом, сохраняя тем самым длительное время стабильность и биологическую активность (срок годности ректальных и вагинальных суппозиториев до 2-х лет). 2 с. и 2 з.п.ф.-лы, 3 табл.

C1

2139707

RU

RU

2139707

C1

Изобретение относится к фармацевтическому производству и может быть использовано при изготовлении ректальных и вагинальных суппозиториев для профилактики и лечения заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, для лечения кандидомикоза слизистых оболочек нижних отделов кишечника и влагалища, а также при кольпитах и вульвовагинитах.

При лечении различных заболеваний избыточное применение антибиотиков предрасполагает к дисбактериозу, в том числе и к появлению грибковой суперинфекции. Поэтому одновременно с антибиотиками применяют и противогрибковые препараты, в частности нистатин, с целью предупреждения возникновения кандидозного осложнения.

Широко известно применение нистатина в форме таблеток в оболочке из метилцеллюлозы, которые выпускают двух составов: с содержанием нистатина - 0,0555 г (активность 250000 ЕД) и с содержанием нистатина - 0,1110 г (активность 500000 ЕД) (1).

Однако применение нистатина в виде таблеток не обеспечивает быстрого и эффективного лечебного действия, т.к. оболочка из метилцеллюлозы препятствует инактивации препарата под действием желудочного сока и обеспечивает распадаемость таблеток лишь в кишечнике. Кроме того, нистатин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и значительная его часть выводится из организма в неизменном виде.

Известен состав противогрибковых суппозиториев против вагинальных инфекций, содержащий противогрибковое вещество, в частности нистатин, гидроколлоид - натрия карбоксиметилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу и гидрофобную основу с низкой температурой плавления - смесь Витепсола W-35 - (31,2%) и Витепсола Н-15 (68,8%) (2). При этом указанные компоненты взяты в следующем соотношении, мг/суппозиторий:

Нистатин (микропульверизированный) (5000 ЕД/мг)	5 - 50
---	--------

Гидроколлоид (натрия карбоксиметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза)	10 - 50
---	---------

Основа с низкой темпер. плавления (Витепсол W-35 31,2%, Витепсол Н-15 68,8%)	985 - 900
--	-----------

Свечи, описанные в данном изобретении, легко применяются и тают при температуре тела вскоре после введения во влагалище,

высвобождая при этом гидроколлоид, который набухает и прикрепляется к оболочке влагалища, способствуя равномерному распределению противогрибкового вещества на участке инфекции. Данный состав содержит примерно от 25000 до 500000 ЕД, предпочтительнее диапазон от 75000 до 250000 ЕД нистатина или 15-50 мг нистатина на суппозиторий, исходя из активности нистатина 5000 ЕД/мг. Его можно применять по 1 суппозиторию один или два раза в день.

Для приготовления суппозиториев известного состава основу нагревают до температуры не более 45°C, пока основа полностью не расплавится. Затем температуру массы снижают до 40°C и при перемешивании вводят гидроколлоид, в частности натрия карбоксиметилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу. После этого добавляют противогрибковое вещество, в частности нистатин, и продолжают перемешивание, пока не образуется относительно однородная суспензия. После этого размешивание заканчивают, массу разливают в формы, чтобы при охлаждении получить суппозитории.

Терапевтическая эффективность известных вагинальных суппозиториев с нистатином достигается за счет введения в них гидроколлоида, в частности натрия карбоксиметилцеллюлозы или гидроксипропилметилцеллюлозы.

Однако введение гидроколлоида, в частности натрия карбоксиметилцеллюлозы, в гидрофобную основу не обеспечивает равномерного распределения противогрибкового вещества по всему объему суппозиторной массы, а позволяет получить только относительно однородную суспензию. В связи с этим отдача лекарственного вещества (nistatina) из суппозитория происходит неравномерно, что ухудшает качество целевого продукта.

Кроме того, из научно-технической литературы известно, что нистатин легко разрушается в кислой и щелочной среде, светочувствителен, термически нестойк и легко окисляется кислородом воздуха. Так в кристаллическом виде при 0-5°C он сохраняет активность только в течение 6-ти месяцев (3). На основании этих данных можно утверждать, что при хранении известных вагинальных суппозиториев с нистатином последний разрушается не только кислородом воздуха, но и перекисями, которые образуются в жировой основе, это ведет к снижению лечебного действия суппозиториев и сокращению срока их годности.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка нового состава суппозиториев, обладающих противогрибковым действием, который позволит повысить их качество и терапевтическую эффективность за счет повышения равномерности распределения активных компонентов в суппозиторной массе и снижения разрушения нистатина.

Данный технический результат достигается тем, что суппозитории, обладающие противогрибковым действием, содержащие нистатин и гидрофобную основу, дополнительно содержат вазелиновое масло, бутилоксианизол, бутилокситолуол и кислоту лимонную пищевую при следующем соотношении компонентов, г на один суппозиторий:

I вариант.

Нистатин	212500 - 287500 ЕД 0,000074 - 0,000076 0,00014 - 0,00016 0,000074 - 0,000076 0,047 - 0,064
Бутилоксианизол	Остальное
Бутилокситолуол	425000 - 575000 ЕД 0,000074 - 0,000076 0,00014 - 0,00016 0,000074 - 0,000076 0,094 - 0,128
Кислота лимонная пищевая	Остальное
Масло вазелиновое	Гидрофобная основа

II вариант.

Нистатин	425000 - 575000 ЕД 0,000074 - 0,000076 0,00014 - 0,00016 0,000074 - 0,000076 0,094 - 0,128
Бутилоксианизол	Остальное
Бутилокситолуол	Гидрофобная основа
Кислота лимонная пищевая	Остальное
Масло вазелиновое	Гидрофобная основа

При этом суппозитории выполнены в виде ректальных - массой 1,95-2,30 г с активностью нистатина 212500-287500 ЕД и 425000-575000 ЕД или вагинальных - массой 2,35-2,70 г с активностью нистатина 212500-287500 ЕД и 425000-575000 ЕД.

Биологическая активность нистатина выражается в единицах действия (ЕД), при этом она может изменяться от 4500 ЕД и выше в 1 мг.

Приведенный расчет количественного содержания нистатина в граммах в примерах таблицы 1 определен из содержания в 1 мг нистатина 4500 ЕД (в пересчете на сухое вещество). Если активность нистатина будет выше, чем 4500 ЕД, то его количественное содержание в одном суппозитории будет меньшее, учитывая при этом, что активность

одного суппозитория должна быть в пределах 212500- 287500 ЕД (для суппозиториев по 250 тыс. ЕД) и 425000-575000 ЕД (для суппозиториев по 500 тыс. ЕД).

Разработка новых составов суппозиториев, содержащих нистатин, проводилась экспериментальным путем с выявлением всех факторов технологического режима изготовления суппозиториев, которые могут влиять на равномерное распределение нистатина по всей суппозиторной массе, его активность и сохранение стабильной лекарственной формы.

Вазелиновое масло введено в состав суппозиториев в процессе приготовления концентрата с активными компонентами, что позволило обеспечить их равномерное распределение по всей суппозиторной массе и получить хорошую совместимость нистатина с гидрофобной основой. Кроме того, вазелиновое масло играет роль пластификатора, что улучшает эластичность суппозиторной массы, снижает растрескиваемость свечей, что особенно важно на стадии их формирования, когда необходимо их резкое охлаждение. Проведенные исследования показали, что исключение вазелинового масла из состава суппозиториев только на этой стадии дает до 10% брака.

Дополнительное введение в состав суппозиториев бутилоксианизола и бутилокситолуола, выполняющих роль антиоксидантов, способствует торможению окислительных процессов, протекающих в суппозиторной массе. Одновременно бутилокситолуол, он же дубунол, выполняет функцию лечебного вещества, т.к. обладает высокой биологической активностью. Совместное действие нистатина и дубунола повышает терапевтическую эффективность заявляемого лекарственного средства, связанную с профилактикой и лечением заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Использование в составе предлагаемых суппозиториев лимонной кислоты в комплексе с антиоксидантами усиливает их защитное действие.

Указанные количественные соотношения компонентов состава суппозиториев являются оптимальными и отклонение от них приводит к снижению терапевтической эффективности и качества целевого продукта.

Как указывалось выше, содержание нистатина в суппозитории определено из содержания в 1 мг нистатина 4500 ЕД. Учитывая, что активность одного суппозитория должна быть в пределах 212500-287500 ЕД (для суппозиториев по 250 тыс. ЕД) и

425000-575000 ЕД (для суппозиториев по 500 тыс. ЕД), количественное содержание нистатина в одном суппозитории будет следующее: 0,047-0,064 г и 0,094-0,128 г соответственно.

Содержание нистатина в одном суппозитории менее 0,047 г (при активности 250 тыс. ЕД) и менее 0,064 г (при активности 500 тыс. ЕД) не обеспечивает требуемого лечебного действия, а более 0,064 г и 0,128 г соответственно вызывает побочные явления, особенно при повышенной чувствительности к нистатину.

Содержание бутилоксианизола, бутилокситолуола и кислоты лимонной пищевой определяет сохранение активности нистатина и стабильности лекарственной формы, поэтому снижение их содержания ниже оптимальных значений приводит к ухудшению указанных показателей. Увеличение содержания антиоксидантов подавляет активность нистатина и вызывает аллергические реакции, а увеличение содержания лимонной кислоты вызывает кислую реакцию основы, что также снижает активность нистатина.

Введение вазелинового масла менее 0,047 г (для суппозиториев по 250 тыс. ЕД) и менее 0,094 г (для суппозиториев по 500 тыс. ЕД) является недостаточным для получения тонкодисперсной однородной массы при растирании концентрата, при этом ухудшается эластичность суппозиторной массы и повышается хрупкость свечей. Увеличение количества вазелинового масла более 0,064 г и 0,128 г соответственно приводит к снижению твердости суппозиториев и вызывает затруднение растираемости порошка нистатина в масле.

Экспериментально было показано, что наилучшие результаты по качественным показателям при высоком терапевтическом эффекте были достигнуты при использовании следующих основ:

- жир кондитерский твердый на основе пластифицированного саломаса (торговое наименование - твердый жир тип А, ВФС 42-1117-86);

- смесь триглицеридов природных пищевых жирных кислот с C₁₂-C₁₈ с небольшим количеством моно- и диглицеридов тех же кислот (торговое наименование "Витепсол"), при этом используют марки "Витепсол" Н-15 и "Витепсол" В-35 в соотношении 1:1, ТУ № 3-95.

Таким образом, дополнительное введение в суппозитории, обладающие противогрибковым действием, содержащие нистатин, таких компонентов как вазелиновое масло, бутилоксианизол, бутилокситолуол и кислота лимонная пищевая, при выбранных соотно-

шениях позволило повысить качество и терапевтическую эффективность за счет равномерного распределения активных компонентов в суппозитории, снижения разрушения нистатина кислородом, тем самым сохраняя длительное время его биологическую активность.

Технология изготовления суппозиториев ректальных и вагинальных заключается в следующем.

Суппозиторную основу (твердый жир типа А или Витепсол марок Н-15 и В-35, взятых в соотношении 1:1) расплавляют при температуре 45-50°C. Одновременно готовят концентрат, для чего в вазелиновое масло вводят нистатин, бутилоксианизол, бутилокситолуол и лимонную кислоту, тщательно перемешивают и перетирают на трехвальцовой растирочной машине.

Полученный концентрат при температуре 36-40°C смешивают с оставшейся основой до получения однородной массы, которую переносят на розлив в контурную упаковку в пленку ПВХ.

Получают суппозитории желтого цвета торпедообразной формы (ректальные суппозитории) или в виде шариков (вагинальные).

С целью изучения качества заявляемых суппозиториев ректальных и вагинальных в процессе хранения, а также лечебного эффекта были приготовлены 8 смесей компонентов (таблица 1).

В таблицах 2, 3 представлены результаты наблюдения за изменением качества ректальных и вагинальных суппозиториев на витепсоловой основе ("Витепсол" Н-15 и В-35 в соотношении 1:1). Как видно из таблиц, заявляемые суппозитории, находящиеся на хранении, сохраняют свои первоначальные свойства в течение двух лет.

В отношении микробиологической чистоты было установлено, что препарат обладает фунгицидным действием в отношении грибов даже при разведении 1:1000, поэтому их количественное определение проводить нецелесообразно.

Доклинические исследования опытных партий предлагаемых суппозиториев были проведены Горьковским медицинским институтом. Была исследована активность нистатина в вагинальных суппозиториях по 250 тысяч ЕД на разных основах (жировой и твердом жире)-методом диффузии в агар на чашках Петри с 10 мл среды Сабуро, основанным на способности антибиотиков диффундировать в агар, зараженный тест-микробом *Candida tropicalis*.

В результате проведенных исследований установлено, что биологическая доступность

нистатина (степень диффузии в агар) из суппозиториев, приготовленных на твердом жире, превышает биодоступность нистатина из суппозиториев на жировой основе в 1,5 раза.

Таким образом, предлагаемые ректальные и вагинальные суппозитории, обладающие ярко выраженным противогрибковым эффектом, имеют преимущества в сравнении с прототипом, а именно: повышение качества и терапевтического эффекта за счет равномерного распределения активных веществ в

суппозиторной массе, снижение разрушения нистатина кислородом, тем самым увеличивая срок сохранности его биологической активности.

Источники информации

1. ВФС 42-1684-87. Таблетки нистатина 250000 ЕД и 500000 ЕД, покрытые оболочкой.

2. Патент Великобритании N 2163649, 1984.

3. Шемякин М.М. и др. Химия антибиотиков, т.1, АН СССР, М., 1991, с.91-92.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Суппозитории, обладающие противогрибковым действием, содержащие нистатин и гидрофобную основу, отличающиеся тем, что дополнительно содержат вазелиновое масло, бутилоксианизол, бутилокситолуол и кислоту лимонную пищевую при следующем соотношении компонентов, г на один суппозиторий:

Нистатин, ЕД	212500 - 287500
Бутилоксианизол	0,000074 - 0,000076
Бутилокситолуол	0,00014 - 0,00016
Кислота лимонная пищевая	0,000074 - 0,000076
Масло вазелиновое	0,047 - 0,064

Гидрофобная основа

2. Суппозитории, обладающие противогрибковым действием, содержащие нистатин и гидрофобную основу, отличающиеся тем, что дополнительно содержат вазелиновое масло, бутилоксианизол, бутилокситолуол и

кислоту лимонную пищевую при следующем соотношении компонентов, г на один суппозиторий:

Нистатин	425000 - 575000 ЕД
Бутилоксианизол	0,000074 - 0,000076
Бутилокситолуол	0,00014 - 0,00016
Вазелиновое масло	0,094 - 0,128
Кислота лимонная пищевая	0,000074 - 0,000076

Гидрофобная основа

Остальное

3. Суппозитории по пп.1 и 2, отличающиеся тем, что они выполнены в виде ректального суппозитория массой 1,95 - 2,30 г.

4. Суппозитории по пп.1 и 2, отличающиеся тем, что они выполнены в виде вагинального суппозитория массой 2,35 - 2,70 г.

Таблица 1

№ п/п	Нитраты (биологическая активность в тыс. ЕД)	Состав, г на одну свечу					Масса свечи, г		
		Бутыл- оксигеназол	Бутыл- оксигенол	Лимонная кислота	Вазелино- вое масло	Основа		ректификаль- ные	вагиналь- ные
						Твердый жир типа А	Биоренсол марок Н-15 и W-35 (1:1)		
1	0,047 (250)	0,000074	0,00014	0,000074	0,047	1,86		1,95	-
2	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	2,26		-	2,35
3	0,064 (250)	0,000076	0,00016	0,000076	0,064		2,17	2,30	-
4	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -		2,57	-	2,70
5	0,094 (500)	0,000074	0,00014	0,000074	0,094		1,76	1,95	-
6	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -		2,16	2,35	-
7	0,128 (500)	0,000076	0,00016	0,000076	0,128	2,04		2,30	-
8	- « -	- « -	- « -	- « -	- « -	2,44		2,70	-

Таблица 2

Результаты анализа реальных суппозиториев с инститином 250 и 500 тыс.ЕД на витепсолевой основе в процессе хранения

13

2139707

14

№№ п/п	Сроки хранения, мес.	№№ при- меров	Описание	Показатели изменения качества			Заключение
				Подлинность инститина кислотой сер- ной концен- трированной	р-ром натриевой соли молибдено- фосфорно-воль- фрамов. кислоты	Температура плавления, °С	
1	Производства ФС	Суппозитории желтого цвета	Розовос окра- шивание, бы- стро переходя- щее в бурое	Задиснос окрашива- ние, превышающее окраску в пробе без инститина	Нес выше 37	212500-287500 425000-575000	1,95-2,30
1	До хранения	3	Суппозитории желтого цвета	Полож.	37,0 - « - - « - - « -	259167 257416 560000 531000	2,23 1,97 2,26 1,98
2	6	3	Суппозитории желтого цвета	Полож.	36,0 - « - - « - - « -	269325 241667 555165 517000	2,28 1,98 2,28 1,97
3	12	3	Суппозитории желтого цвета	Полож.	37,0 - « - - « - - « -	248333 230661 518300 498500	2,24 1,96 2,22 1,94
4	24	3	Суппозитории желтого цвета	Полож.	36,0 - « - - « - - « -	250418 230418 496553 480000	2,25 1,95 2,97 1,95

Таблица 3

Результаты анализа вагинальных суппозиториев с инстатином 250 и 500 тыс.ЕД на витепсоловой основе в процессе хранения

№ п/п	Сроки хранения, мес.	№№ при меров	Показатели изменения качества					Заключение
			Описание	Подлинность инстатина кристаллической концен-трированной	р-ром натриевой соли молибдено-фосфорно-воль-фрамов. кислоты	температура плавления, °C	Количественное содержание инстатина в ЕД	
1	До хранения	2	Суппозитории желтого цвета	Розовос окрашивание, быстро переходящее в буровое	Зеленое окрашивание, быстрое превышающее окраску в пробе без инстатина	Невыше 37	212500-287500: 425000-575000	2,35-2,70
2	6	6	Суппозитории желтого цвета	Полож. - " -	Полож. - " -	37,0 36,0 36,5	287500 263500 513750	2,36 2,68 2,40
2	6	8	Суппозитории желтого цвета	Полож. - " -	Полож. - " -	36,5	465288	2,65
2	6	4	Суппозитории желтого цвета	Полож. - " -	Полож. - " -	36,0 36,5 37,0	270325 240660 508220	2,39 2,65 2,40
3	12	2	Суппозитории желтого цвета	Полож. - " -	Полож. - " -	37,0	460724	2,67
3	12	4	Суппозитории желтого цвета	Полож. - " -	Полож. - " -	36,0 37,0 37,0	250330 223845 498500	2,35 2,64 2,42
4	24	2	Суппозитории желтого цвета	Полож. - " -	Полож. - " -	37,0 37,0 36,5 36,0	240418 218730 496533 450000	2,38 2,67 2,45 2,67

Заказ *294* Подписьное
ФИПС, Рег. ЛР № 040921
121858, Москва, Бережковская наб., д.30, корп.1,
Научно-исследовательское отделение по
подготовке официальных изданий

Отпечатано на полиграфической базе ФИПС
121873, Москва, Бережковская наб., 24, стр.2
Отделение выпуска официальных изданий